

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Päihteidenkäytön taustalla olevat muutokset aivojen viestinvälityksessä

Ojanen, Sami

1999

---

Ojanen , S 1999 , ' Päihteidenkäytön taustalla olevat muutokset aivojen viestinvälityksessä ' .

---

<http://hdl.handle.net/10138/33922>

---

submittedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

## **PÄIHTEIDENKÄYTÖN TAUSTALLA OLEVAT MUUTOKSET AIVOJEN VIESTINVÄLITYKSESSÄ**

**SISÄLLYSLUETTELO**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1</b>  |           |
| <b>JOHDANTO .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>2</b>  |           |
| <b>PÄIhteidenkäytön taustat ja pitkäaikainen käyttö.....</b>              | <b>5</b>  |
| 2.1   |           |
| Mielihyväjärjestelmä.....   | 5         |
| 2.2   |           |
| Addiktiivisen päihteidenkäytön tunnusmerkit.....                          | 5         |
| 2.3   |           |
| Akuutin ja kroonisen päihteidenkäytön aiheuttamat muutokset aivoissa..... | 5         |
| 2.4   |           |
| Pitkäaikainen päihteidenkäyttö ja vieroitusoireet.....                    | 6         |
| 2.5   |           |
| Vieroitus ja sen lääkinälliset apukeinot .....                            | 6         |
| 2.6   |           |
| Päihderiippuvuuden geneettinen tausta.....                                | 7         |
| <b>3</b>  |           |
| <b>KÄYTÖN ALOITTAMISTA JA JATKAMISTA EDISTÄVÄT TEKIJÄT.....</b>           | <b>8</b>  |
| 3.1   |           |
| Positiiviset ja negatiiviset vahvistavat tekijät.....                     | 8         |
| 3.2   |           |
| Vahvistavien tekijöiden tutkimiseen käytetyt menetelmät.....              | 8         |
| <b>4</b>  |           |
| <b>DOPAMIININ MERKITYS PÄIhteidenkäytössä.....</b>                        | <b>10</b> |
| 4.1   |           |
| Dopamiinin vaikutus.....  | 10        |
| 4.2   |           |
| Dopamiinireseptorit.....  | 10        |
| 4.3   |           |
| Dopamiinin erityis.....   | 11        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.4  |           |
| Dopamiinin välittämä viestinvälitys päihteiden väärinkäytössä..... | 11        |
| 4.5  |           |
| Annostelutavan ja -paikan vaikutus dopamiinin eritykseen.....      | 11        |
| 4.6  |           |
| Dopamiinin määrän tutkimiseen käytetyt menetelmät.....             | 12        |
| <b>5</b>   |           |
| <b>MUIDEN VÄLITTÄJÄAINEIDEN MERKITYS PÄIHTEIDENKÄYTÖSSÄ.....</b>   | <b>14</b> |
| 5.1  |           |
| Opiaattisysteemi.....  | 14        |
| 5.2  |           |
| Serotoniinisysteemi.....   | 14        |
| 5.3  |           |
| GABA-systeemi.....   | 15        |
| 5.4  |           |
| Glutamaattisysteemi.....   | 15        |
| <b>6</b>   |           |
| <b>LOPPUYHTEENVETO.....</b>  | <b>16</b> |
| <b>7</b>   |           |
| <b>LÄHTEET.....</b>  | <b>17</b> |

## 1

## JOHDANTO

Ihminen on jo tuhansia vuosia käyttänyt päihteitä, kuten etanolia, kokaiinia, kofeiinia ja nikotiinia, kuitenkin vasta nyt on alettu ymmärtää mikä on pohjimmiltaan syynä näiden aineiden käyttöön. Päihteiden väärinkäytöstä on tullut entistä suurempi ongelma, joka seurannaisvaikutuksineen koskettaa jo lähes jokaista meistä. Varsinkin nuorten keskuudessa päihteiden väärinkäyttö on lisääntynyt huolestuttavasti. Nykypäivänä myös erilaisia päihteitä on enemmän ja entistä vahvempia aineita käytetään väärin. Päihteiden haittavaikutuksista ollaan varsin hyvin selvillä, mutta henkisen ja fyysisen riippuvuuden syntymekanismit eivät kaikilta osiltaan ole vielääkään tiedossa. Näiden tunteminen olisi erittäin tärkeää, jotta väärinkäyttäjien vieroituksella olisi paremmat edellytykset ja pystyttäisiin estämään jo kuiville päässeiden uudelleen päihteidenkäyttöön retkahtaminen.

Päihteidenkäytön palkitsevuuden taustalla ajatellaan nykyisin olevan samojen aivojen osien, jotka välittävät monista luonnollisista ärsykkeistä, kuten syömisestä, juomisesta ja seksistä, saatavaa mielihyvän tunnetta (Nurmi 1998, Wise 1996, Di Chiara 1997). Muuttamalla aivojen mielihyvää tuottavien mekanismien toimintaa, päihteet voivat aiheuttaa pitkäaikaisen riippuvuuden niiden käyttöön. Tähän mielihyväjärjestelmään kuuluu useita aivojen tumakkeita ja niiden välisiä yhteyksiä. Tämän järjestelmän toimintaan osallistuu useita eksitoivia ja inhiboivia välittäjäaineita, joihin kohdistuvat muutokset voivat johtaa päihdehakuiseen käyttäytymiseen. Tutkimuksen kannalta monimutkainen systeemi on hankala, sillä ulkoisesti samankaltainen muutos voi johtua aivojen sisällä eri osiin vaikuttavista vastakkaisista tapahtumista. Uudet tutkimusmenetelmät, kuten mikrodialyysi, ovat kuitenkin mahdollistaneet entistä tarkemman tiedon hankkimisen.

Monien päihteiden ja luonnollisten mielihyvää tuottavien ärsykkeiden kohtaamispaikaksi on esitetty nk. mesolimbista dopaminergistä rataa. Tähän rataan kuuluvat mm. ventraalinen tegmentum (VTA), ja accumbens-tumake (NAcc). Mielihyvän tunteminen on kytketty VTA:n dopaminergisten solujen aktivoitumiseen, jolloin dopamiinia erittyy NAcc:ssa. Monien päihteiden on havaittu kasvattavan erittyvän dopamiinin määrää. Kaikki päihteiden aiheuttamat muutokset eivät välttämättä kohdistu suoraan näihin dopaminergisiin soluihin tai esimerkiksi dopamiinin takaisinottoon NAcc:ssa. Vaikutus voi välittyä vaikkapa vähentämällä GABAergistä inhibitiota VTA:ssa, lisäten siten erittyneen dopamiinin määrää NAcc:ssa.

Riippuvuuden syntyyn liittyy kahdenlaisia vahvistavia tekijöitä; positiivisia ja negatiivisia. Positiiviset vahvistavat tekijät ovat samoja, joita koetaan myös luonnollisten yksilön selviämiseen liittyvien toimintojen yhteydessä (Self 1998, Koob et al. 1997, Wise et al. 1981). Samanlaista mielihyvää, jota tunnetaan esimerkiksi syömisestä yhteydessä, tuottavat myös monet päihteet. Negatiivisten vahvistavien tekijöiden olemassaolosta tai merkityksestä tutkijat eivät ole aivan yhtä yksimielisiä. Näitä tekijöitä ovat mm. pitkäaikaisen päihteidenkäytön lopettamisesta aiheutuvat vieroitusoireet, joita karkotettaessa on hyvin suuri todennäköisyys aloittaa päihteidenkäyttö uudelleen (Di Chiara 1995, Self 1998).

## 2

### PÄIHTEIDENKÄYTÖN TAUSTAT JA PITKÄAIKAINEN KÄYTTÖ

#### 2.1

##### Mielihyväjärjestelmä

Mielihyväjärjestelmä koostuu joukosta aivojen tumakkeita ja niiden välisistä eri välittäjäaineita käyttävistä yhteyksistä. Keskeisimpänä osana on VTA-alueelta (lähinnä alueelta A10) NAcc:seen johtava dopamiinirata, josta haaurautuu yhteyksiä myös korteksin mediaaliseen etuosaan (mFCx) (Wise 1978). VTA-alueen dopaminergiset solut saavat eksitoivia signaaleja asetyylikoliinireseptoreidensa kautta ja niiden toimintaa inhiboidaan gamma-aminovoihapon (GABA) avulla. Asetyylikoliinireseptoreiden kautta välittyy myös nikotiinin kyky lisätä dopamiinin määrää NAcc:ssa. Morfiinin vaikutus taas kohdistuu GABAergisiin soluihin niiden toimintaa heikentävästi, jolloin mesolimbisen dopamiinirata toimii tehokkaammin. Accumbens-tumakkeessa dopamiini vaikuttaa ainakin kolmen eri reseptorin välityksellä, joilla kullakin on havaittu olevan merkitystä päihteiden palkitsevuudessa. NAcc:sin tasolla vaikuttavia päihteitä ovat ainakin amfetamiini, kokaiini ja heroini. NAcc saa eksitoivia signaaleja myös mFCx:stä ja hippokampuksesta, lisäksi sieltä on GABAergista takaisinkytkentää ainakin VTA-alueelle. (Wise 1996, Wise ja Bozarth 1981).

#### 2.2

##### Addiktiivisen päihteidenkäytön tunnusmerkit

Varsin moni meistä tupakoi tai juo alkoholia toisinaan olematta silti mielestään riippuvainen näistä aineista. Myöskin näiden aineiden vaarat ja käytön riskit ovat yleisesti tiedossa. Aineiden keskeisestä merkityksestä kulttuurisamme ja niiden riippuvuutta aiheuttavista ominaisuuksista huolimatta suurin osa käyttäjistä hallitsee käyttönsä. Addikteilla sen sijaan päivittäiset toimet keskittyvät pelkästään siihen kuinka hankkia päihteensä, lopun ajan kuluessa niiden käytöstä johtuvan tilan vallassa. Päihteidenkäytön seurauksena sekä sosiaaliset suhteet että työelämä kärsivät ja ovat edelleen edesauttamassa pitkäaikaisen käytön jatkumista. Alkuunpanevana voimana päihteidenkäytölle saattavat olla geneettiset, psykososiaaliset ja ympäristölliset tekijät, mutta kun käyttö on aloitettu voi itse päihde edistää ja voimistaa päihdehakuista käyttäytymistä, jopa kokonaan ilman edellä mainittuja tekijöitä (Roberts ja Koob 1997). Tämä vaikutus saattaa välittyä joko tavanomaisten mielihyvää tuottavien toimintojen, kuten syömisen ja juomisen tapaan, mutta päihteillä on myös suora vaikutus aivoihin esim. tietyn reseptorin välityksellä. Etanolia voidaan nauttia toistuvasti sen maun takia, mutta pitkäaikaisen käytön seurauksena myös erilaiset vahvistavat tekijät ylläpitävät juomista (Di Chiara 1995). Yhtenä toistuvan päihteidenkäytön merkinä voidaan pitää myös pahojen vieroitusoireiden syntyä lopetettaessa niiden käyttö (Koob 1998).

#### 2.3

##### Akuutin ja kroonisen käytön aiheuttamat muutokset aivoissa

Monista päihteiden aiheuttamista muutoksista aivoissa ja sitä myöten käyttäytymisessä voidaan havaita toisistaan eroavat tapahtumat sen

mukaan, onko kyseessä akuutti kerta-altistus vai krooninen, pitkäaikainen käyttö. Normaalisti aivojen inhibitoristen ja eksitatoristen mekanismien välillä vallitsee tasapaino. Tätä tasapainoa ylläpitää useiden hermosolujen ja niiden vapauttamien välittäjäaineiden välinen vuorovaikutus. Akuutti altistus päihteelle muuttaa usein tätä tasapainoa jompaan kumpaan suuntaan, päästään vallalle joko inhibitorisen tai eksitatorisen välityksen, esimerkiksi etanolin tapauksessa inhibitoriset mekanismit tulevat vallitseviksi. Tämä johtuu lähinnä GABA-välitteisen inhibition voimistumisesta (Roberts ja Koob 1997).

Pitkäaikaisen käytön seurauksena aivot pyrkivät kompensoimaan aiheutuneen muutoksen. Etanolin ollessa kyseessä pienentämällä inhibitorista ja lisäämällä eksitatorista välitystä. Näin saavutetaan uudenlainen tasapaino, jossa päihteen tuomat muutokset on otettu huomioon. (Valenzuela 1997). Tämä kompensatio johtaa kuitenkin siihen, että käyttäjän tavoittelema vaikutus jää laimeammaksi. Tällöin päihteen määrää on lisättävä, jotta saavutettaisiin yhtä voimakas vaikutus kuin aikaisemmin. Jos päihteiden käyttö lopetetaan näiden kompensatiomekanismien tapahduttua, on seurauksena jälleen uusi epätasapaino. Tämän epätasapainon seurauksena koetaan vieroitusoireita, joiden aikana elimistö yrittää jälleen sopeutua uuteen tilanteeseen (Valenzuela 1997, Wise 1996). Kokaiinin, morfiinin, amfetamiinin ja etanolin vieroitusoireiden aikana on havaittu laskeneita dopamiinipitoisuuksia accumbens-tumakkeessa, tämä muutos on päinvastainen akuuttiin altistukseen verrattuna (Rossetti 1992). Epätasapaino välittäjäaineiden määrissä saattaa olla jopa jonkin asteisten aivovaurioiden aiheuttajana. Esimerkiksi lopetettaessa ja aloitettaessa etanolinkäyttö toistuvasti, voi seurauksena olla liian voimakkaan kalsiumvirtauksen aiheuttamien solun toiminnan muutosten aikaansaama aivovaurio (Valenzuela 1997).

## 2.4

### Pitkäaikainen päihteidenkäyttö ja vieroitusoireet

Pitkäaikaista päihteidenkäyttöä seuraavat vieroitusoireet ovat moninaisia; kohonnut verenpaine, sydämen lyöntitiheyden kasvu, erilaiset kohtaukset, hallusinaatiot, unettomuus ja mielentilan muutokset (Self 1998, Valenzuela 1997). Fyysiset oireet ovat alkuvaiheessa usein vaikeimpia, mutta niiden vaikutusaika on lyhyempi kuin henkisten. Fyysisiä oireita paetakseen on helppo aloittaa käyttö uudestaan. Henkiset vieroitusoireet sisältävät myös laajan kirjon oireita, jotka kannustavat jatkamaan lopetettua päihteidenkäyttöä. Yleistä pahaa oloa, ahdistuneisuutta tai suoranaista päihteenhimoa korjataan aloittamalla hetkeksi lopetettu käyttö uudelleen.

## 2.5

### Vieroitus ja sen lääkinälliset apukeinot

Päihteidenkäytön lopettaminen aiheuttaa pahoja vieroitusoireita, jotka vaikeuttavat huomattavasti niistä eroonpääsyä. Juuri tämän vuoksi on tärkeää oppia tuntemaan mekanismit, jotka ovat näiden olotilojen takana, jotta

voitaisiin kehittää apuvälineitä, kuten lääkitystä, näiden tuntemusten helpottamiseksi. Näin voidaan osaltaan helpottaa vaikeasti päihteistä riippuvaisten henkilöiden vieroittamista. Useita lupaavia lääkeaineita on löydetty ja osa on jo ehtinyt päihderiippuvaisten vieroitukseenkin. Näiden aineiden vaikutuskohteina ovat useat eri välittäjäainesysteemit ja niiden teho perustuu erilaisten oireiden hoitamiseen. Toisten (esim. glutaminergiseen systeemiin vaikuttava akamprosaatti) vaikutus kohdistuu välittömästi päihteidenkäytön lopettamisen jälkeen tuleviin oireisiin, toisten vaikkapa päihteidenhimoa ja päihdehakuista käyttäytymistä vahvistavien vaikutusten heikentämiseen (esim. opiaattiantagonisti Naltreksoni). Lisäksi voidaan lääkittää myös henkistä pahaa oloa ja ahdistuneisuutta, joilla on oma osansa päihteiden käytön lopettamisessa. (Petrakis ja Krystal 1997). Lopullinen vieroitus tulee tietenkin aina vaatimaan myös yhteistyöhalua itse päihteidenkäyttäjältä, mutta jos prosessiin on olemassa apukeinoja on helpompi lähteä yrittämään päihteistä eroonpääsyä.

## 2.6

### Päihderiippuvuuden geneettinen tausta

Geneettisillä tekijöillä on myös vaikutusta pitkäaikaisen päihderiippuvuuden syntyyn (Koob et al. 1998, Nurmi 1998, Lovinger 1997). Eri välittäjäaineiden reseptoreiden ja monien muiden niiden toimintaan vaikuttavien proteiinien määrissä on havaittu muutoksia kroonisten vaikutusten yhteydessä pitkäaikaisessa päihteidenkäytössä. Osa näistä muutoksista on varmasti pitkäaikaisen päihdealtistuksen aikaansaamia muutoksia, mutta on ehdotettu, että osa näistä saattaisikin olla perittyjä, päihteidenkäytön jatkamiseen kannustavia ominaisuuksia. Esimerkiksi alhaista serotoniinipitoisuutta aivoissa yritettäisiin korjata käyttämällä etanolia (Lovinger 1997, Petrakis ja Krystal 1997). Etanoli nostaa aivojen serotoniinipitoisuutta monien muiden vaikutustensa ohella.

Ainakin kokaiinilla on havaittu olevan vaikutuksia myös aivojen proteiini-synteesiin, eräiden transkriptiofaktoreiden ja niiden säätelien aikaisten geenien ekspressiossa tapahtuu selviä muutoksia. Nämä muutokset voivat osaltaan olla edesauttamassa käytön muuttumisessa kertaluonteisesta jatkuvaksi (Koob et al. 1998). Jalostuksen avulla on saatu aikaan rottakantoja joiden perinnöllinen taipumus nauttia etanolia eroaa toisistaan. Tällaisen eläinmallin avulla on mahdollista tutkia mistä perinnölliset erot vaikkapa etanolinkäytössä johtuvat. Tähän mennessä ei ole vielä lopullista varmuutta siitä mikä tämän toisistaan poikkeavan käytöksen taustalla on, mutta ilmeisesti siinä ei ole kyse pelkästään dopamiinin välittämästä vaikutuksesta (Nurmi et al. 1996, Kiianmaa et al. 1995).



### 3

#### KÄYTÖN ALOITTAMISTA JA JATKAMISTA EDISTÄVÄT TEKIJÄT

##### 3.1

##### Positiiviset ja negatiiviset vahvistavat tekijät

Päihteidenkäytön aloittaminen vaatii yleensä nk. positiivisten vahvistavien tekijöiden olemassaoloa. Tällainen tekijä on esimerkiksi päihteiden mukanaan tuoma mielihyvän tunne. Solunulkoisen dopamiinin määrän kasvu *accumbens*-tumakkeessa kuvastaa juuri tätä koettua mielihyvää. Käytön muuttumisessa pidempiaikaiseksi tärkeitä ovat myös negatiiviset vahvistavat tekijät. Nämä tekijät ajavat käyttäjää jatkamaan päihteidenkäyttöä, jotta aivojen muuttuneen toiminnan seurauksena syntyneitä epämiellyttäviä tunteuksia ei koettaisi. Negatiivisina vahvistavina tekijöinä toimivat lähinnä henkiset vieroitusoireet, mm. yleinen ahdistuneisuus, ärtyisyys ja muut epämiellyttävät tuntemukset (Koob et al. 1998, Self 1998, Roberts ja Koob 1997). Fyysisillä vieroitusoireilla, kuten lämmönvaihteluilla, hikoilulla tai vapinakohtauksilla on tuskin lainkaan merkitystä tässä tapahtumassa (Koob 1998, Wise 1996).

Päihteiden tuottamat positiiviset vahvistavat tekijät ja samalla niiden kyky poistaa käytön lopettamisesta johtuvia negatiivisia vaikutuksia, ovat yhdessä voimakkaasti käytön uudelleen aloittamista kannustava voima. Negatiivisten vahvistavien tekijöiden taustalla on mahdollisesti aivojen mielihyvää tuottavan systeemin turtuminen tai tottuminen jatkuviin tätä keinotekoisesti vahvistaviin aineisiin. Kun päihteidenkäyttö lopetetaan, ei vieraista aineista johtuvaa aktivaatiota mielihyväkeskuksissa enää tunnetakaan. Tämä taas johtaa pienentyneisiin välittäjäainepitoisuuksiin mainituilla alueilla ja sitä myöten mielialan laskemiseen. Päihteiden käytön lopettamisen jälkeen ainakin kokaiinilla, amfetamiinilla, opiaateilla, etanolilla ja nikotiinilla on havaittu annoksesta riippuvainen aivojen mielihyvän tunteen lasku, normaaliin tilanteeseen verrattuna.

##### 3.2

##### Vahvistavien tekijöiden tutkimiseen käytetyt menetelmät

Erilaisten vahvistavien tekijöiden tutkimiseen on käytetty lähinnä kolmenlaisia menetelmiä. Päihteiden itseannostelussa koe-eläimen annetaan itse käyttää päihdettä niin paljon kuin se tietyin rajoituksin haluaa. Usein päihteen saatavuutta rajoitetaan esim. vain tiettyyn ajankohtaan päivässä, sillä muuten eläimillä on taipumus annostella itsensä hengiltä, eikä pitkäaikaisten seurausten tutkiminen ole mahdollista. Toisinaan eläimeltä voidaan odottaa myös tiettyä tehtävää ennen kuin se saa haluamansa päihdeannoksen. Tehtävänä voi toimia vaikkapa oikean painikkeen painaminen päihteen annostelemiseksi. Itseannostelun muutoksista pitkäaikaisen käytön seurauksena tai kokeessa käytettävistä aineista johtuvista muutoksista eläinten päihteidenkäytössä, voidaan päätellä paljon tapahtumista, jotka näihin muutoksiin ovat johtaneet. (Roberts ja Koob 1997).

Toinen yleisesti käytetty menetelmä on aivojensisäinen itsestimulaatio (intracranial self-stimulation eli ICSS). Tässä tarkasti määrättyyn aivoalueeseen sijoitettu elektrodi välittää suoraan aivoihin sähköimpulsseja, jotka kykenevät aktivoimaan hermosoluja (Garris et al. 1999). Eläimet saavat itse painiketta painamalla päättää haluavatko ne näitä virtapulsseja vai eivät. Tiettyihin paikkoihin sijoitetut elektrodit saavat eläimet jatkuvasti annostelemaan itseensä virtapulsseja (Wise ja Bozarth 1981, Wise 1978). Näiden alueiden solujen, tai näillä alueilla olevien aksonien ja dendriittien päissä olevien solujen, aktivoituminen on siis tätä käyttäytymistä vahvistavaa (Roberts ja Koob 1997). Kun jotakin päihdettä on käytetty, riittää pienempi virta aikaansaamaan normaalin vasteen (Di Chiara 1995).

Kolmannessa koejärjestelyssä tutkitaan eläinten paikkapreferenssiä. Tietyissä ympäristöissä eläimille annetaan päihdettä ja toisenlaisessa ympäristössä taas ei. Riittävän toiston jälkeen eläimen annetaan päättää kummassa ympäristössä se mieluummin aikaansa viettää. Jos annetulla päihteellä on vahvistavia vaikutuksia sen käytön jatkamiseen, pitäisi eläimen oleskella pidempään alueella, jonka maisemat se yhdistää kokemaansa hyvänolon tunteeseen. Samoilla menetelmillä voidaan tutkia myös negatiivisia vahvistavia tekijöitä. Tekemällä kokeet, kun eläimille ei yllättäen annetakaan päihteitä tai kun ne kärsivät vieroitusoireista, saadaan näihin tapahtumiin vaikuttavat asiat selville.

## 4

### DOPAMIININ MERKITYS PÄIHTEIDENKÄYTÖSSÄ

#### 4.1

##### Dopamiinin vaikutus

Dopamiini vaikuttaa soluissa neuromodulaattorina G-proteiinin välityksellä glutamaattikanavien toimintaan. Se säätelee kohteenaan olevien hermosolujen ärtyvyyttä muuttamalla niiden kalvojännitettä ja aktipotentiaaleissa tärkeiden ionien konduktanssia. Vaikutus kohdistunee lähinnä  $K^+$ -kanavien toiminnan muokkaamiseen. Dopamiinin rooli on erittäin keskeinen siitä huolimatta, että se ei itse suoranaisesti toimikaan soluissa aktipotentiaaleja laukaisevana välittäjäaineena. (Di Chiara 1995).

Dopamiinin luonnollinen tarkoitus NAcc:sin dopamiinia sisältävien solujen aktivoituessa on rohkaista eläintä suorittamaan tai toistamaan jotakin toimintoa, joka aktivoikin nämä solut. Tämä toiminto voi olla ruoan syöminen tai vaikkapa etanolin juominen (Di Chiara 1997). On myös esitetty, että dopamiinin tehtävä olisi toimia "ilmaisimena" siitä onko tietyllä toiminnalla eläimelle mielekkäitä vaikutuksia. Mitä korkeampi dopamiinipitoisuus, sitä todennäköisemmin eläin säilyttää kiinnostuksensa siihen mitä se oli parhaillaan tekemässä. (Garris et al. 1999, Nurmi 1998, Joseph 1996).

#### x.x

##### Dopamiinin synteesi

Dopamiini syntetoidaan soluissa käyttäen lähtöaineena tyrosiinia. Sytoplasmassa toimiva tyrosiinihydroksylaasi muuttaa sen ensin dihydroksifenyylialaniiniksi (L-DOPA). Syntynyt L-DOPA muutetaan dopamiiniksi dekarboksyloimalla, entsyyminä toimii aromaattisten aminohappojen dekarboksylaasi (kato Stryer). Ensimmäinen reaktio on dopamiinin synteesin kannalta rajoittava tapahtuma. Valmistettu dopamiini varastoidaan varastorakkuloihin, joista se aktipotentiaalin saapuessa vapautetaan synapsirakoon kalsiumvälitteisellä eksosytoosilla.

Dopaminergisen aktiivisuuden tärkein keskeyttäjä on sen takaisinotto synapsiraosta vapautumisen jälkeen. Solukalvolla olevat kuljettajat pumppaavat valtaosan dopamiinista takaisin, joko sitä vapauttaneeseen soluun tai ympäröiviin soluihin. Solun sisällä dopamiini hajoitetaan monoamiinioksidaasin ja katekoli-O-metyylitransferaasin toimesta homovanilliinihapon (HVA) kautta dopadipadiiyyzxxxksi (DOPAC) Osa muutetaan soluvälitilassa olevan liukoisen tai solukalvosidonnaisen COMT:in avulla suoraan 3-metyylityramiiniksi (3-MT). 3-MT:n pitoisuuden voimakas kasvu kertoo solun voivan huonosti ja olevan kuolemassa. Solunulkoisen DOPAC:in ja HVA:n pitoisuudet eroavat eri nisäkäsryhmien välillä, esimerkiksi rotilla DOPAC on tärkein metaboliitti, kun taas kädellisillä se on HVA. (Cooper ?, Stryer ?, Elsworth ?)

#### 4.2

##### Dopamiinireseptorit

Dopamiinin vaikutuksen monimuotoisuus selittyy osaksi usean eri reseptorin olemassaololla. Reseptorit voidaan jakaa kahteen perheeseen  $D_1$ -reseptorin kaltaisiin ( $D_1$  ja  $D_5$ ) ja  $D_2$ -reseptorin kaltaisiin ( $D_2$ ,  $D_3$  ja  $D_4$ ) (De Keyser, 1993).  $D_1$ -reseptorit säätelevät membraanipotentiaalin sellaiselle tasolle, että

aktiopotentiaaliryöppyjen laukaiseminen solun aktivoituessa on kaikkein otollisinta, mikä taas mahdollistaa NMDA-kanavien toiminnan kautta pitkäaikaisten vaikutusten syntymisen. D<sub>1</sub>-reseptorin toiminta on liitetty mm. lisääntyneeseen päihteidenkäyttöön itseannostelun aikana (Self 1998). D<sub>2</sub>-reseptorit taas toimivat päinvastoin ja estävät ryöppyjen laukaisemisen. Tämä D<sub>2</sub>-reseptorin välittämä vaikutus syntyy lähinnä glutamaattiherkkien AMPA-kanavien toiminnan muokkaamisella. Näiden reseptorien toiminta on osaltaan lisäämässä päihteiden himoa, sen jälkeen kun päihteidenkäyttö on lopetettu (Self 1998). Pelkästään reseptorityyppi ei kuitenkaan ole ainoa muuntelua vasteissa aiheuttava tekijä, vaan myös solun kulloinenkin kalvojännite määrää kuinka DA:n sitoutuminen soluun vaikuttaa. Reseptorien keskittyminen Nacc:sin eri osiin tuottaa myös erilaisia vasteita riippuen siitä missä dopamiinia vapautuu.

Dopaminergisten solujen pinnalla, synapsien ulkopuolella, on myös D<sub>2</sub>-perheeseen kuuluvia autoreseptoreita. Niiden aktivoituminen vähentää näiden solujen vapauttaman dopamiinin määrää. Ympäristön soluissa on myös heteroreseptoreja, jotka puolestaan vaikuttavat kunkin solun erittämien välittäjäaineiden määriin. Mainittujen reseptorien avulla solut voivat muuttaa toimintaansa kulloiseenkin tilanteeseen sopivaksi. D<sub>2</sub>-perheen reseptorien aktivoituessa solun välittäjäaineiden vapauttaminen vähenee, ja solu kykenee pienentämään taustakohinaa. D<sub>1</sub>-perheen reseptorin aktivoituminen taas lisää välittäjäaineiden erittymistä. Tämä mahdollistaa voimakkaamman signaalinvälityksen laajalle alueelle (Di Chiara 1997 ja 1995).

#### 4.3

##### Dopamiinin erityys

Useat eri tutkimukset ovat yrittäneet selvittää milloin dopamiinin erityys aivoissa kasvaa: ärsykettä odotettaessa, sen aikana vai sen jälkeen. Riippuen koeasettelusta dopamiinin konsentraation on havaittu kasvavan kaikissa mainituista vaiheista. Sekä positiivisten että negatiivisten vahvistavien tekijöiden vaikutuksesta voidaan havaita dopamiinin konsentraation kasvaminen, tästä syystä sen on esitetty ilmaisevan lähinnä ärsykkeen merkitsevyyttä eläimelle sen vallitsevassa motivaatiotilassa (Di Chiara 1995). Tässäkin yhteydessä on hyvä muistaa, että mielihyvän tunnetta synnyttävien neuronien välisten välittäjäaineiden suuren määrän vuoksi, ei riitä ainoastaan yhden aineen määrien muutosten mittaaminen. Tiedetään, että ainakin serotoniinilla, GABA:lla, glutamaatilla, endogeenisillä opiaateilla ja noradrenaliinilla on oma osansa näissä prosesseissa (Yan et al. 1998, Roberts ja Koob 1997).

#### 4.4

##### Dopamiinin välittämä viestinvälitys päihteiden väärinkäytössä

Hyvinkin erilaisiin aineryhmiin kuuluvien päihteiden käyttö kasvattaa ekstrasellulaarisen dopamiinin määrää varsinkin NAcc:ssa. Ainakin psykostimulanttien, kuten kokaiinin ja amfetamiinin, narkoottisten analgeettien, etanolin ja nikotiinin kohdalla näin on osoitettu tapahtuvan (Di Chiara 1995). Kunkin aineen vaikutusmekanismit ovat sen sijaan toisistaan poikkeavia. Kokaiini estää dopamiinin takaisinottoa soluihin, narkoottiset analgeetit, etanoli ja

nikotiini stimuloivat solujen laukaisuaktiivisuutta. Etanolin tapauksessa tämä vaikutus syntyy epäsuorasti inhiboivan mekanismin kautta. Ainakin GABA- ja opiaattisysteemien on osoitettu olevan tärkeitä etanolin aikaansaamassa accumbens-tumakkeen dopamiinin määrän kasvussa (Gonzales ja Weiss 1998, Di Chiara 1997). Tämä vaikutus välittyy VTA:n tai jonkin muun aivoalueen kautta. Dopamiinin määrän kasvu seuraa hyvin tarkasti etanolin konsentraation kasvua aivoissa (Hyeon et al. 1998). Eri päihteiden vaikutus ei kuitenkaan varmasti ole näin suoraviivaista, eikä tulosten tulkitseminen aina ole kovin yksioikoista. Kuitenkin joitakin jopa käyttäytymisen tasolla havaittavia muutoksia voidaan nähdä dopamiinin pitoisuuden kasvaessa. Liikeaktiivisuus kasvaa, jopa päihteillä joiden perusvaikutus on lamaava. Tietyillä pitoisuuksilla liikeaktiivisuuden kasvu ylittää päihteen lamaanuttavan vaikutuksen ja käyttäytymisen perusteella voidaan havaita aivoissa tapahtuvia muutoksia välittäjäainepitoisuuksissa (Di Chiara 1995, Wise 1996). Kaikkia muutoksia käyttäytymisessä päihteidenkäytön yhteydessä ei kuitenkaan voida selittää pelkästään dopamiinin avulla.

#### 4.5

##### Annostelutavan ja -paikan vaikutus dopamiinin eritykseen

Dopamiinin määrän kasvu accumbens-tumakkeessa saattaa vaihdella päihteen annostelutavan mukaan. Ainakin kokaiinin tapauksessa intraperitoneaalisesti annettu injektio ei aiheuta niin suurta vastetta käyttäytymisen tasolla, kuin i.v. -injektiona annettu; paikkapreferenssi ei ole niin voimakas kuin suonensisäisesti annetussa päihteesä. Myöskin toleranssin syntyminen tietyn päihteen aiheuttamalle vaikutukselle saattaa vaihdella sen mukaan, kuinka kyseistä päihdettä on annosteltu. Etanolin tapauksessa itseannostelu näyttäisi aiheuttavan toleranssin, mutta muilla tavoilla nautittu etanoli kenties ei (Nurmi et al. 1996). Jatkuvan itseannostelun avulla etanoliiin totutetut rotat eivät myöskään koe yhtä suurta dopamiinin määrän nousua kuin muuta kautta etanoliiin tottuneet, kun eläimille tehdään samanlainen koe, jossa etanoli annetaan eläimelle i.p. -injektiona (Nurmi et al. 1996). Aktiivisella käyttäytymisellä etanolin hankkimiseksi näyttäisi siis olevan jotain vaikutusta päihteen palkitsevuuteen.

Kaikkien päihteiden kohdalta tietoa siitä onko annostelutavalla vaikutusta vai ei, ei ole käytettävissä. Vaikka lähes kaikkien päihteiden palkitsevien ominaisuuksien oletetaan olevan lähtöisin mesolimbisen dopaminergisen radan aktivaatiosta, eivät eri aivoalueihin kohdistetut leesiöt tai viestinvälityksen blokkaukset tue varauksetta ennustettuja toimintamekanismeja. Antamalla koe-eläinten itseannostella joko tiettyä päihdettä tai sopivaa välittäjäainemekanismin antagonistia, pystytään kuitenkin pala palalta löytämään kullekin päihteele tärkeimmät vaikutusalueet. Näiden alueiden rajaaminen vain on erittäin vaikeaa, varsinkin kun vaikutus ei aina kohdistu vain pienelle tarkkaan rajatulle alueelle. Tärkein vaikutuskohde voi olla lähes kokonaan tuhattu, mutta muiden alueiden muuttunut toiminta peittää tämän vaikutuksen alleen, eikä käyttäytymisessä huomata mitään merkittävää muutosta (Nurmi 1998).

#### 4.6

### Dopamiinin määrän tutkimiseen käytetyt menetelmät

Aivoissa olevien aineiden konsentraation määrittämiseen on käytetty useita eri menetelmiä. Aiemmin tutkimuksia jouduttiin tekemään lopettamalla eläin ja mittaamalla aivokuduskappaleista tutkittavien aineiden pitoisuudet. Ainakin aivojen etanolipitoisuutta on yritetty arvioida myös verinäytteiden avulla, mutta siitä kuinka hyvin nämä vastaavat aivojen sisältämiä pitoisuuksia, ei voida kaikissa tapauksissa olla kovinkaan varmoja (Nurmi et al. 1998 ja 1994). Uusien menetelmien myötä myös jatkuvat, tarkat mittaukset elävistä eläimistä ovat tulleet mahdollisiksi.

Käytettyjä menetelmiä ovat mm. mikrodialyysi, voltammetria ja suora sähköinen kenttäpotentiaalien mittaaminen dopaminergisten solujen läheisyydestä. Kullakin menetelmällä on oma käyttöalueensa, jossa ne ovat osoittautuneet muita paremmiksi. Voltammetrian etuna mikrodialyysiin verrattuna on sen huomattavasti nopeampi mittausaika. Herkkyys on kuitenkin huomattavasti heikompi, eikä dopamiinin perustason mittaaminen olekaan mahdollista tällä menetelmällä. Tarkempia variaatioita menetelmästä kehitetään koko ajan.

Mikrodialyysi taas soveltuu erinomaisesti mittauksiin, joissa tutkitaan päihdealtistuksen tai jonkin muun tutkittavan aineen aikaansaamia muutoksia dopamiinin eritykseen. Mikrodialyysin idea perustuu pienen dialyysikalvon käyttöön, joka voidaan sijoittaa suoraan esimerkiksi aivokudokseen. Dialyysikalvon läpi siirtyy perfuusionesteeseen kutakin ainetta sen konsentraatiosta riippuvainen määrä. Perfuusionesteestä on vaikkapa kromatografian avulla mahdollista määrittää sen sisältämien aineiden pitoisuudet. Mikrodialyysi on erittäin tarkka ja herkkä menetelmä, huonona puolena on ajallisen tarkkuuden heikkous, joka on seurausta analyysimenetelmien vaatimien nestemäärien tilavuudesta, joiden kerääminen vaatii useamman minuutin yhtämittaisen keräämisen. (Robinson et al. 1991). Mikrodialyysin avulla saadaan suoraan proteiinivapaita näytteitä, joissa ei tapahdu myöskään esimerkiksi entsymaattista hajoitusta, koska entsyymejä ei dialyysikalvon läpi pääse (Hansen et al. 1999, Tossman 1990). Samasta eläimestä on mahdollista mitata myös aineen konsentraation muuttumista ajan kuluessa ja jopa käyttää samaa eläintä useampaan kokeeseen.

## 5

### MUIDEN VÄLITTÄJÄAINEIDEN MERKITYS PÄIhteIDENKÄYTÖSSÄ

#### 5.1

##### Opiaattisysteemi

Endogeeniset opiaatit ovat elimistön tuottamia hormoneja ja neuromodulaattoreita, joiden tehtävänä on mm. muokata muiden klassisten hermovälittäjäaineiden aikaansaamia vasteita. Muuttamalla kohteenaan olevien solujen sähköisiä ominaisuuksia ne tekevät nämä solut vaikeammin aktivoituviksi, muuttaen siten kyseisten solujen erittämien välittäjäaineiden vapautumista. Vaikutus voi lopullisesti olla joko inhiboiva tai eksitoiva, riippuen siitä onko kohteena oleva hermosolu inhibitorinen vai eksitatorinen. Opiaattien on huomattu inhiboivan ainakin asetylkoliinin, dopamiinin ja noradrenaliinin eritystä ja lisäävän tai vähentävän serotoniinin ja GABA:n eritystä (Froehlich 1997).

Kehon omat opiaatit voidaan jakaa kolmeen ryhmään: enkefaliineihin, endorfiineihin ja dynorfiineihin. Kemiallisesti valmistettuja alkaalisia opiaatteja ovat mm. huumeina käytetyt morfiini ja heroini. Kehon omien opiaattien tehtävänä on inhiboida monia tapahtumia, kuten kivuntuntoa. Ne vaikuttavat myös esimerkiksi ruuansulatukseen ja verenkiertoon, aiheuttavat hyvänolontunnetta sekä muuttavat tiettyjä käyttäytymispiirteitä, kuten syömistä ja etanolinkäyttöä. (Wise 1998, Froehlich 1997).

Opiaattisysteemillä on hyvin tärkeä merkitys monien päihteiden vaikutuksen välittäjänä. Alkaalisten opiaattien lisäksi ainakin etanolin ja nikotiinin on havaittu vaikuttavan opiaattisysteemin toimintaan (Koob et al. 1998, Froehlich 1997). Akuutin etanolinkäytön aikana endorfiinien ja enkefaliinien geenien ilmentäminen lisääntyy, kasvattaen samalla vapautuvien endogeenisten opiaattien määrää. Krooninen etanolinkäyttö sen sijaan laskee näiden geenien ekspressiota ja vähentää beta-endorfiinin vapautumista. Opiaatti-antagonistit, kuten naltreksoni, vähentävät tehokkaasti etanolinkulutusta ja uudestaan sen käyttöön retkahtamista vieroitusoireita kärsivissä ihmisissä (Koob et al. 1998, Petrakis ja Krystal 1997, Roberts ja Koob 1997). Tämän tapahtuman taustalla on luultavasti opiaatti-antagonistien kyky vähentää etanolin aikaansaamaa dopamiinin vapautumista accumbens-tumakkeessa (Gonzales ja Weiss 1998).

#### 5.2

##### Serotoniinisysteemi

Serotoniini säätelee monia elimistön toimintoja, kuten ruokahalua, seksuaalista käyttäytymistä ja mielialoja. Muutokset sen määrässä tai sille spesifisten reseptorien rakenteessa tai toiminnassa muuttavat herkkää välittäjäaineiden välistä tasapainoa. Nämä muutokset saattavat olla yhtenä tekijänä monien päihteiden aikaansaamisissa muutoksissa ja niiden pitkäaikaiseen käyttöön johtavissa tapahtumissa. Ainakin etanolin ja kokaiinin on havaittu muuttavan aivojen serotoniinisysteemin toimintaa. Jo kerta-altistus etanolille voi muuttaa sen toimintaa hyvinkin pitkäaikaisesti. Kokaiini voimistaa serotoniinin vaikutusta vähentämällä sen takaisinottoa synapsiraosta erittymisen jälkeen. (Lovinger 1997, Roberts ja Koob 1997). Jo aiemmin mainitun synnynnäisesti alhaisen serotoniinipitoisuuden

korjaamiseksi aloitetun etanolinkäytön taustaksi, on ehdotettu useampiakin serotoniinisysteemin kautta välittyviä päihteidenkäyttöä edistäviä asioita. Tällaisia ovat mm. alhaisesta serotoniinipitoisuudesta johtuvat käyttäytymisen muutokset, kuten kyvyttömyys hallita etanolinkulutusta ja muiden välittäjä-aineiden, esimerkiksi dopamiinin kautta syntyvät vaikutukset (Petrakis ja Krystal 1997).

### 5.3

#### GABA-systeemi

GABA on aivojen tärkein inhibitorinen välittäjäaine. GABAergisten hermosolujen toiminta inhiboi monien muiden solujen toimintaa. Näitä soluja löytyy interneuroneina lähes kaikilta aivoalueilta. Niinpä ei olekaan yllättävää, että myös niiden toiminta on tärkeässä osassa päihteidenkäytössä ja niiden aiheuttamissa muutoksissa. Lähes kaikkien käytettyjen päihteiden on ainakin jollakin tavoin havaittu muuttavan aivojen GABAergisten solujen toimintaa (Wise 1996). Akuutin etanolinkäytön aiheuttama lamaava vaikutus välittyy GABA<sub>A</sub>-reseptorien lisääntyneen toiminnan kautta, muilla päihteillä on omat vaikutuskohteensa GABA-välitteisessä viestinnässä (Valenzuela 1997).

### 5.4

#### Glutamaattisysteemi

Glutamaatti on aivojen tärkein eksitatorinen välittäjäaine. Se vaikuttaa kohdesoluihinsa kolmen erilaisen reseptorin välityksellä, jotka on nimetty kullekin tyypille spesifisen antagonistin mukaan, NMDA-, AMPA-, ja kainaatireseptoreiksi. Glutamaattikanavan avautuessa se päästää lävitseen lähinnä positiivisia ioneja. Tämän ionivirran ollessa riittävän suuri syntyy solussa aktiopotentiaali. NMDA-kanava vaatii aktivoituaakseen glutamaatin lisäksi riittävän depolarisaation ja voi tämän johdosta toimia soluissa muista poikkeavissa tehtävissä (esim. koinsidenssidetektorina). Glutamaattireseptoreita on kaikkialla aivoissa, mutta päihteidenkäytön kannalta keskeisiä ovat accumbens-tumakkeen, VTA:n ja mFCx:n väliset glutaminergiset yhteydet ja niissä sijaitsevat reseptorit. (Gonzales ja Jaworski 1997)

Useat eri päihteet vaikuttavat glutamaattisysteemin toimintaan aikaansaaden muutoksia joko glutamaatin määrässä, reseptoreissa tai glutamaatin sitoutumisessa niihin. Etanoli esimerkiksi inhiboi jo hyvin pienillä konsentraatioilla ionien virtausta NMDA-kanavien läpi (Gonzales ja Jaworski 1997, Petrakis ja Krystal 1997). Tämä muutos on yhtenä tekijänä vaikuttamassa moniin pitkäaikaisen etanolinkäytön oireisiin ja muutoksiin, vaikka glutamaatin vaikutus saattaa muiden välittäjäainesysteemien tapaan välittyä jonkin sekundaarisen systeemin kautta. On kuitenkin selvää, että viestinvälitykselle tärkeän glutamaatin ja sitä vaputtavien hermosolujen toiminnan muutokset eivät voi olla vaikuttamatta kokonaisuudessaan aivojen toimintaan.



**6****LOPPUYHTEENVETO**

Aivojen satojen miljardien hermosolujen välillä kulkee jatkuvasti valtava määrä informaatiota, jota useat eri välittäjäainemekanismit siirtävät solusta toiseen. Tähän tapahtumaan liittyy useita vaiheita ja niiltä edellytetään hyvin tarkkaa ajallista ja paikallista sijoittumista, jotta ne kykenisivät toteuttamaan niille tarkoitetun tehtävän. Ihminen on jo kauan osannut muuttaa näiden herkkien mekanismien toimintaa; ensin sattumalta tietämättään ja nykyisin myös tarkoituksella.

Aivojen toimintaa voidaan pyrkiä muuttamaan monesta eri syystä. Lääkkeiden avulla on kyetty auttamaan monia aiemmin parantumattomasti sairaita tai helpottamaan ainakin heidän oireitaan. Toisaalta monia lääkkeitä voidaan käyttää myös saavuttamaan ylimääräistä mielihyvää. Tähän tarkoitukseen on kehitetty myös suuri joukko päihteitä, joiden tarkoitus on pelkästään parantaa olotilaa. Päihteiden pitkäaikainen käyttö rappeuttaa terveyden ja voi johtaa lopulta kuolamaankin, mutta silti niiden käyttäjiä on valtavasti. Miedompia huumeita tai sellaisiksi lain mukaan nimitettäviä, kuten tupakkaa ja alkoholia, käytetään lähes kaikkialla myös luvallisesti. Tähän mennessä näiden aineiden perimmäisestä vaikutuksesta ei silti ole ollut tietoa.

Aivoista on tunnistettu mielihyväjärjestelmä, joka näyttäisi säätelevän niin luonnollisista mielihyvää tuottavista toimista kuin keinotekoisesti sitä tuottavista aineista johtuvaa mielihyvän tunnetta. Dopamiinin on osoitettu olevan ensisijaisen tärkeä tämän järjestelmän toiminnassa. Myös monilla muilla välittäjäaineilla on osansa näihin tapahtumiin. Dopamiinin ja päihteiden välistä yhteyttä on selvitetty laajasti useissa tutkimuksissa. Aivojen perusmekanismien tunteminen on jo sinällään mielenkiintoista ja tärkeää, mutta tutkimuksen tavoitteena on etsiä myös keinoja pitkäaikaisten päihteidenkäyttäjien vieroittamiseen. Eläinmallien avulla tämä on mahdollista ja uutta tietoa saadaan jatkuvasti. Uuden tiedon ja tehokkaan tutkimuksen avulla on kenties jo piankin mahdollista muodostaa yhtenäinen teoria päihteiden ja mielihyväjärjestelmän välisistä vuorovaikutuksista ja sitä kautta mahdollistaa entistä tehokkaampien hoitokeinojen kehittäminen.

## 7

**LÄHDELUETTELO**

- De Keyser J.  
1993      **Subtypes and localization of dopamine receptors in human brain.** *Neurochemistry International*, Vol. 22, No. 2, 83–93.
- Di Chiara G.  
1997      **Alcohol and Dopamine.** *Alcohol Health & Research World*, Vol. 21, No. 2, 108–114.
- Di Chiara G.  
1995      **The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation.** *Drug and Alcohol Dependence*, No. 38, 95–137
- Froehlich J. C.  
1997      **Opioid Peptides.** *Alcohol Health & Research World*, Vol. 21, No. 2, 132–136.
- Garris P. A., Kilpatrick M., Bunin M.  
1999      **Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation.** *Nature*, Vol. 398, 67–69, March 4.
- Gonzales R. A., Weiss F.  
1998      **Suppression of Ethanol-Reinforced Behavior by Naltrexone Is Associated with Attenuation of the Ethanol-Induced Increase in Dialysate Dopamine Levels in the Nucleus Accumbens.** *The Journal of Neuroscience*, 18(24), 10663–10671, December 15.
- Gonzales R. A., Jaworski J. N.  
1997      **Alcohol and Dopamine.** *Alcohol Health & Research World*, Vol. 21, No. 2, 120–127.
- Hansen D. K., Davies M. I., Lunte S., Lunte C. E.  
1999      **Pharmacokinetic and Metabolism Studies Using Microdialysis Sampling.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 88, No. 1, 14–27, January.
- Hyeon J. Y., Schallert T., Randall P., Gonzales R. A.  
1998      **Comparison of Local and Systemic Ethanol Effects on Extracellular Dopamine Concentration in Rat Nucleus Accumbens by Microdialysis.** *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, Vol. 22, No. 2, 367–374, April.
- Kiianmaa K., Nurmi M., Nykänen I., Sinclair J. D.  
1995      **Effect of Ethanol on Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens of Alcohol-Preferring AA and Alcohol-Avoiding ANA Rats.** *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, Vol. 52, No. 1, 29–34.
- Koob G. F., Sanna P. P., Bloom F. E.  
1998      **Neuroscience of Addiction.** *Neuron*, Vol. 21, 467–476, September.

- Lovinger D. M.  
1997 **Serotonin's Role in Alcohol's Effects on the Brain.** Alcohol Health & Research World, Vol. 21, No. 2, 114–120.
- Nurmi M.  
1998 **Ethanol distribution and dopaminergic transmission in rats with genetically-determined differences in alcohol consumption.** Väitöskirja, Publications of the National Public Health Institute, A25 / 1998, Helsinki, Finland.
- Nurmi M., Sinclair J. D., Kiianmaa K.,  
1998 **Dopamine Release During Ethanol Drinking in AA Rats.** Alcoholism: Clinical and Experimental Research, Vol. 22, No. 8, 1-6, November.
- Nurmi M., Ashizawa T., Kiianmaa K.,  
Sinclair J. D.  
1996 **Effect of prior ethanol experience on dopamine overflow in accumbens of AA and ANA rats.** European Journal of Pharmacology, 315, 277-283.
- Nurmi M., Kiianmaa K., Sinclair J. D.  
1994 **Brain Ethanol in AA, ANA and Wistar Rats Monitored with One-Minute Microdialysis.** Alcohol, Vol. 11, No.4, 315-321.
- Petrakis I., Krystal J.  
1997 **Neuroscience: Implications for Treatment.** Alcohol Health & Research World, Vol. 21, No. 2, 157–161.
- Roberts A. J., Koob G. F.  
1997 **The Neurobiology of Addiction.** Alcohol Health & Research World, Vol. 21, No. 2, 101–106.
- Robinson T. E., Justice Jr. J. B.  
1991 **Microdialysis in the Neurosciences.** Elsevier Science Publishers.
- Rossetti ZL., Hmaidan Y., Gessa GL.  
1992 **Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats.** European Journal of Pharmacology, 221(2-3), 227-234, October 20.
- Self D. W.  
1998 **Neural substrates of drug craving and relapse in drug addiction.** Annals of Medicine, No. 30, 379–389.
- Tossman U.  
1990 **Microdialysis of Neurotransmitters Using an Automated High Performance Liquid Chromatograph.** LC-GC International, Vol. 3, No. 10, 40–45.
- Valenzuela C. F.  
1997 **Alcohol and Neurotransmitter Interactions.** Alcohol Health & Research World, Vol. 21, No. 2, 144–148.
- Wise R. A.  
1998 **Drug-activation of brain reward pathways.** Drug and Alcohol Dependence, No. 51, 13–22.
- Wise R. A.  
1996 **Neurobiology of addiction.** Current Opinion in Neurobiology, 6:243–251.

Wise R. A., Bozarth M. A.  
1981

**Brain substrates for reinforcement and drug self-administration.** Progress in Neuro-Psychopharmacology, Vol 5., 467–474.

Wise R. A.  
1978

**Catecholamine theories of reward: a critical review.** Brain Research, No. 152, 215–247.

Yan Q-S., Reith M., Yan S., Jobe P.  
1998

**Effect of systemic ethanol on basal and stimulated glutamate release in the nucleus accumbens of freely moving Sprague-Dawley rats: a microdialysis study.** Neuroscience Letters, No 258, 29–32.